

# Het genotype *ADRB2* Arg<sup>16</sup> verhoogt de kans op astma-exacerbaties bij kinderen die langwerkende beta-2-agonisten gebruiken: resultaten van de PACMAN-cohortstudie

Susanne J.H. Vijverberg, Miranda J.L. Zuurhout en Anke Hilse Maitland-van der Zee \*

Divisie Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Universiteit Utrecht.

\* Correspondentie: a.h.maitland@uu.nl.

## Kernpunten

- Er bestaat bij kinderen met astma een grote variatie in de respons op onderhoudsmedicatie.
- Het homozygote genotype *ADRB2* Arg<sup>16</sup> is geassocieerd met een verhoogde kans op ernstige exacerbaties bij kinderen die behandeld worden met langwerkende  $\beta_2$ -agonisten.
- Ongeveer 16% van de kinderen met astma is homozygoot voor *ADRB2* Arg<sup>16</sup>.
- Kinderen die homozygoot zijn voor *ADRB2* Arg<sup>16</sup> hebben waarschijnlijk voordeel bij een behandeling die is afgestemd op hun genotype.

## Inleiding

Astma is een gezondheidsprobleem met een hoge prevalentie en morbiditeit en aanzienlijke gezondheidszorgkosten [1]. Er bestaat bij astmapatiënten een grote variatie in de respons op onderhoudsmedicatie. Ondanks het gebruik van hoge doseringen astmamedicatie heeft ongeveer 10% van de astmatische kinderen last van ongecontroleerd astma [2]. *Single nucleotide polymorphisms* (SNP's) in het gen dat codeert voor de  $\beta_2$ -adrenoreceptor (*ADRB2*) zijn geassocieerd met de mate van respons op astmamedicatie [2].

Het effect van het polymorfisme Arg<sup>16</sup> (Gly<sup>16</sup> > Arg<sup>16</sup>; rs1042713) op de behandelrespons is bestudeerd bij zowel volwassenen als kinderen. Maar de resultaten zijn tot nu toe tegenstrijdig. Verschillende studies suggereren dat het Arg<sup>16</sup>-allel een negatief effect heeft op de respons op langwerkende beta-2-agonisten (LABA's) en kan bijdragen aan een verhoogde kans op exacerbaties en een verminderende longfunctie [3-7]. Andere studies vonden echter geen effect van dit allel [8-11]. Recentelijk hebben Lipworth e.a. een studie uitgevoerd waarbij 62 astmatische kinderen met een homozygoot Arg<sup>16</sup>-genotype werden gerandomiseerd voor behandeling met geïnhalede corticosteroiden (*inhaled corticosteroids*, ICS'en) en LABA's of met ICS'en en

## ABSTRACT

*Arg<sup>16</sup> ADRB2 genotype increases the risk of exacerbations in children with a reported use of beta-2 agonists: results of the PACMAN cohort study*

### OBJECTIVE

To assess the association between Arg<sup>16</sup> variants and treatment outcome in children treated with inhaled corticosteroids (ICSs) and long-acting  $\beta_2$  agonists (LABAs). Current evidence suggests that asthma patients with the *ADRB2* Arg<sup>16</sup> genotype have a poorer response to LABAs, but results remain inconsistent.

### DESIGN

Nested case-control study.

### METHODS

*ADRB2* Arg<sup>16</sup> was genotyped in 597 children (4-12 years of age) participating in the PACMAN cohort study. A questionnaire was used to assess asthma control, frequency of asthma-related emergency department (ED) visits and use of oral corticosteroids (OCSs) in the previous year.

### RESULTS

Arg/Arg carriers with a reported use of ICSs and LABAs had an increased risk of OCS use (OR 14.9; CI95 1.59-140.1) and ED visits in the previous year (OR 11.9; CI95 1.22-115.8). This effect was not observed in Arg/Arg carriers reporting ICS use only.

### CONCLUSION

Children homozygous for *ADRB2* Arg<sup>16</sup> have an increased risk of exacerbations when treated with combined LABA and ICS.

Vijverberg SJH, Zuurhout MJL, Maitland-van der Zee AH. Het genotype *ADRB2* Arg<sup>16</sup> verhoogt de kans op astma-exacerbaties bij kinderen die langwerkende beta-2-agonisten gebruiken: resultaten van de PACMAN-cohortstudie. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2015;9:a1540.

Deze resultaten zijn ook gepubliceerd in: Zuurhout MJ, Vijverberg SJ, Raaijmakers JA, Koenderman L, Postma DS, Koppelman GH, Maitland-van der Zee AH. Arg<sup>16</sup> *ADRB2* genotype increases the risk of asthma exacerbation in children with a reported use of long-acting  $\beta_2$ -agonists: results of the PACMAN cohort. *Pharmacogenomics*. 2013 Dec;14(16):1965-71.

een leukotrieenreceptorantagonist (LTRA). De kinderen die behandeld waren met ICS'en en LTRA's hadden minder astma-exacerbaties en waren minder vaak afwezig van school dan de kinderen die behandeld werden met ICS'en en LABA's [3]. De twee studiearmen verschilden echter niet

in de mate van longfunctieverbetering na behandeling.

In de onderhavige observatiestudie hebben we daarom onderzocht of er een associatie was tussen de Arg<sup>16</sup>-variant en de kans op ernstige exacerbaties en ongecontroleerde astmasymptomen. Hierbij werden kinderen die ICS'en en LABA's gebruikten vergeleken met kinderen die alleen ICS'en gebruikten als onderhoudsmedicatie.

## Methoden

### Studieopzet en populatie

Deze studie heeft een genest case-control-ontwerp en is uitgevoerd binnen het PACMAN-cohort (*Pharmacogenetics of Asthma medication in Children: Medication with Anti-inflammatory effects*). Details met betrekking tot de studieopzet van het PACMAN-cohort zijn eerder gepubliceerd [12].

De Medisch Ethische Toetsingscommissie (METC) van het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) en de Institutional Review Board (IRB) van de divisie Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie verleenden goedkeuring voor de PACMAN-studie.

Kinderen (tussen 4 en 12 jaar) die regelmatig astma-medlicatie gebruikten (minstens 1 recept in de laatste zes maanden en minstens 3 recepten in de laatste twee jaar) werden geselecteerd in openbare apotheken die zijn verbonden aan het UPPER-netwerk van de Universiteit Utrecht.

Gegevens met betrekking tot astmaklachten, recente exacerbaties en huidig medicatiegebruik werden verzameld door middel van vragenlijsten.

### Onderhoudsmedicatie

In deze studie selecteerden we kinderen uit het PACMAN-cohort die in de vragenlijst tijdens het studiebezoek in de apotheek onderhoudsmedicatie met ICS'en rapporteerden. De onderzoekspopulatie werd op basis van het type onderhoudsmedicatie gestratificeerd in verschillende behandelgroepen. Voor de analyse werden twee groepen geselecteerd: de kinderen die ICS'en rapporteerden en de kinderen die een combinatie van ICS'en en LABA's rapporteerden.

### Uitkomstmaten

Twee definities van astma-exacerbaties werden gehanteerd in deze studie:

- astmagerelateerd(e) bezoek(en) aan de spoedeisende hulp in het voorgaande jaar;
- gebruik van orale corticosteroïden (OCS'en) in het voorgaande jaar.

Tevens werd ongecontroleerd astma onderzocht middels de astmacontrolevragenlijst (ACQ-6). Deze vragenlijst meet de astmaklachten in de voorgaande week [13, 14]. Een ACQ-score van 1,50 of hoger werd geclassificeerd als ongecontroleerd astma. Een sensitiviteitsanalyse werd uitgevoerd waarbij een afkapwaarde van 0,75 werd gehanteerd. Daarnaast werd een sensitiviteitsanalyse uitgevoerd

waarbij alleen de kinderen met Nederlandse etniciteit werden meegenomen.

Speekselmonsters werden verzameld ten behoeve van DNA-extractie (Oragene saliva collection kits, DNA Genotek, Kanata, Ontario, Canada). Genotypering van de SNP rs1042713 vond plaats bij LGC Genomics (Hertfordshire, Verenigd Koninkrijk).

### Statistische analyse

Binaire logistische regressie werd gebruikt om de associatie tussen het Arg<sup>16</sup>-genotype en de uitkomstmaten te bestuderen. *Odds ratios* (OR's), bijbehorende 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI's) en P-waarden werden gerapporteerd. Ruwe OR's werden gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht.

Een genotypisch genetisch model werd verondersteld om het effect van de individuele genotypen te bestuderen. Hierbij werd het homozygote Gly<sup>16</sup>-genotype als referentie gehanteerd. Tevens werd de frequentie van de genotypes getoetst op conformiteit voor het Hardy-Weinberg-evenwicht.

Statistische analyses werden uitgevoerd met IBM SPSS Statistics 20 (SPSS, Chicago, Verenigde Staten).

## Resultaten

### Onderhoudsmedicatie

Van 765 PACMAN-kinderen waren gegevens beschikbaar over het genotype *ADRB2* Arg<sup>16</sup> en astmamedicatiegebruik. In deze populatie was de SNP rs1042713 niet in Hardy-Weinberg-evenwicht ( $P = 0,04$ ). Van deze groep rapporteerden 660 kinderen (86%) het gebruik van ICS'en of van ICS'en in combinatie met LABA's. In tabel 1 worden de karakteristieken van de studiepopulatie weergegeven. In onze studiepopulatie rapporteerden 468 kinderen (61%) het gebruik van ICS-monotherapie als onderhoudsmedicatie en 129 kinderen (17%) het gebruik van ICS'en in combinatie met LABA's. Bovendien rapporteerden 40 kinderen (5%) het gebruik van additionele LTRA's bij ICS'en en LABA's; 23 kinderen (3%) rapporteerden het gebruik van ICS'en gecombineerd met LTRA's en 11 kinderen (1%) rapporteerden enkel LTRA's als onderhoudsmedicatie. Helaas waren de aantallen kinderen die LTRA's gebruikten te klein voor gescheiden analyses.

### Arg<sup>16</sup>-genotype en behandeluitkomst bij ICS'en met LABA's (n = 129)

De kinderen die ICS'en + LABA's gebruikten waren significant ouder dan de kinderen die enkel ICS'en gebruikten (9,3 versus 8,5 jaar;  $P = 0,04$ ), ze gebruikten minder kortwerkende  $\beta_2$ -agonisten (SABA's) in het voorgaande jaar (78% versus 88%,  $P = 0,002$ ) en ze gebruikten hogere ICS-doseringen (500 versus 400  $\mu\text{g}$  mediane dagelijkse ICS-dosering [budesonide-equivalent];  $P = 0,001$ ). Kinderen die homozygoot waren voor het Arg<sup>16</sup>-allel en die ICS'en en LABA's gebruikten, hadden een significant hogere kans op het gebruik van OCS in het voorgaande jaar (OR

**Tabel 1** Karakteristieken van de studiepopulatie

Behandelgroep	ICS'en alleen (n = 468)	ICS'en plus LABA's (n = 129)	P
Leeftijd, jaren (gemiddelde ± standaarddeviatie)	8,52 ± 2,37	9,34 ± 2,15 (128/129)*	0,037†
Geslacht, jongen	60,9%	65,1%	0,38
Ongecontroleerde astmklachten‡	16,3% (75/459)*	19,0% (24/126)*	0,47
SEH-bezoek in het voorgaande jaar	6,2% (28/454)*	4,8% (6/125)*	0,57
FeNO (ppb), mediaan (IQR)	14 (8-27) (n = 407)	14 (7-36) (n = 120)	0,84
SABA-gebruik in het voorgaande jaar	88,0%	77,5%	0,002†
ICS-dosis (mg budesonide-equivalent), mediaan (IQR)	400 (237-500) (n = 378)	500 (400-1000) (n = 114)	0,001†
OCS-gebruik in het voorgaande jaar	6,2%	6,2%	1,00
Arg <sup>16</sup> -genotypeverdeling			0,81
Gly/Gly <sup>16</sup>	32,7% (n = 153)	35,7% (n = 46)	
Gly/Arg <sup>16</sup>	50,6% (n = 237)	48,1% (n = 62)	
Arg/Arg <sup>16</sup>	16,7% (n = 78)	16,3% (n = 21)	

\* Aantal kinderen/totaal aantal kinderen van wie gegevens beschikbaar zijn.

† P < 0,05.

‡ ACQ-6-score: astmacontrole vragenlijst; een score van  $\geq 1,50$  is gedefinieerd als ongecontroleerde astmklachten in de voorgaande week.

FeNO: fractie van de uitgeademde stikstofmonoxide; ICS: inhalatiecorticosteroïde; IQR: interkwartielafstand; LABA: langwerkende  $\beta_2$ -agonist; OCS: oraal corticosteroïde; ppb: *parts per billion*; SABA: kortwerkende  $\beta_2$ -agonist; SEH: spoedeisende hulp.

**Tabel 2** Effect van het Arg<sup>16</sup>-genotype op astmacontrole en exacerbaties bij kinderen met gerapporteerd gebruik van inhalatiecorticosteroïden, alleen of in combinatie met langwerkende  $\beta_2$ -agonisten

Effectmaat	Genotype	ICS'en alleen (n = 468)		ICS'en plus LABA's (n = 129)	
		OR <sub>adj</sub> (BI95)*	P	OR <sub>adj</sub> (BI95)*	P
Ongecontroleerde astmklachten in de voorgaande week†	Gly/Gly	1 (ref)	–	1 (ref)	–
	Gly/Arg	1,36 (0,75-2,46)	0,32	0,63 (0,22-1,78)	0,38
	Arg/Arg	2,15 (1,05-4,42)	0,04‡	1,64 (0,49-5,55)	0,42
SEH-bezoek in het voorgaande jaar	Gly/Gly	1 (ref)	–	1 (ref)	–
	Gly/Arg	0,51 (0,23-1,15)	0,10	0,76 (0,05-12,68)	0,85
	Arg/Arg	0,29 (0,06-1,35)	0,12	11,87 (1,22-115,77)	0,03‡
OCS-gebruik in het voorgaande jaar	Gly/Gly	1 (ref)	–	1 (ref)	–
	Gly/Arg	0,62 (0,27-1,41)	0,25	1,47 (0,13-16,88)	0,76
	Arg/Arg	0,78 (0,26-2,32)	0,66	14,91 (1,59-140,06)	0,02‡
Ernstige exacerbatie	Gly/Gly	1 (ref)	–	1 (ref)	–
	Gly/Arg	0,62 (0,33-1,17)	0,14	1,11 (0,18-6,99)	0,92
	Arg/Arg	0,43 (0,15-1,19)	0,11	12,13 (2,18-67,60)	0,004‡

\* Odds ratios (OR's) en 95%-betrouwbaarheidsintervallen (BI95) zijn berekend met binaire logistische regressieanalyse, waarbij een genotypisch model is gehanteerd. Ruwe OR's zijn gecorrigeerd (OR<sub>adj</sub>) voor leeftijd en geslacht.

† ACQ-6-score: astmacontrole vragenlijst; een score van  $\geq 1,50$  is gedefinieerd als ongecontroleerde astmklachten in de voorgaande week.

‡ P < 0,05.

ICS: inhalatiecorticosteroïde; LABA: langwerkende  $\beta_2$ -agonist; OCS: oraal corticosteroïde; SEH: spoedeisende hulp.

**Tabel 3** Effect van het Arg<sup>16</sup>-genotype op het voorkomen van exacerbaties bij kinderen die langwerkende  $\beta_2$ -agonisten gebruiken gecombineerd met inhalatiocorticosteroiden

Genotype	Gly/Gly <sup>16</sup>	Gly/Arg <sup>16</sup>	Arg/Arg <sup>16</sup>	Totaal
Geen exacerbaties in het voorgaande jaar	44	59	14	117
Wel exacerbaties in het voorgaande jaar	2	3	7	12
Totaal	46	62	21	129

Exacerbaties: gebruik van orale corticosteroiden en/of astmagerelateerd spoedeisende-hulpbezoek in het voorgaande jaar.

Arg<sup>16</sup>-homozygoten versus Gly<sup>16</sup>-homozygoten: 14,9; BI95 1,59-140,1; P = 0,02) (tabel 2).

In de groep van kinderen met het Arg/Arg-genotype (n = 21) hadden er 5 OCS'en gebruikt in het voorgaande jaar, in vergelijking met 2 kinderen (van de 62) met het Gly/Arg-genotype en 1 (van de 46) met het Gly/Gly-genotype. Tevens bezochten kinderen met het Arg<sup>16</sup>-genotype significant vaker de spoedeisende hulp vanwege astmaklachten (OR Arg<sup>16</sup>-homozygoten versus Gly<sup>16</sup>-homozygoten: 11,9; BI95 1,22-115,8; P = 0,03). Van de 19 kinderen met het Arg/Arg-genotype bezochten er 4 de spoedeisende hulp in het voorgaande jaar tegenover 1 kind uit de Gly/Arg-groep (n = 62) en 1 kind uit de Gly/Gly-groep (n = 45). Wanneer beide uitkomsten gecombineerd werden, vonden we eenzelfde associatie met het Arg/Arg-genotype (OR Arg<sup>16</sup>-homozygoten versus Gly<sup>16</sup>-homozygoten: 12,1; BI95 2,18-67,6; P = 0,004).

In de Arg/Arg-groep (n = 21) rapporteerden 7 kinderen een ernstige exacerbatie, in de Gly/Arg-groep 3 van de 62 en in de Gly/Gly-groep 2 van de 46 (tabel 3). Er werd geen significante associatie gevonden tussen het Arg<sup>16</sup>-genotype en de kans op ongecontroleerd astma. Een sensitiviteitsanalyse waarbij een afkapwaarde voor de ACQ-score van 0,75 werd gehanteerd, veranderde de resultaten niet.

#### Arg<sup>16</sup>-genotype en behandeluitkomst bij ICS'en zonder LABA's (n = 468)

De associatie tussen het Arg<sup>16</sup>-allel en het risico op exacerbaties werden vervolgens bestudeerd bij kinderen die alleen ICS'en gebruikten, om na te gaan of de gevonden associatie tussen een Arg<sup>16</sup>-allel en de kans op exacerbaties voornamelijk veroorzaakt werd door een verminderde respons op LABA's (tabel 2). Kinderen die homozygoot waren voor het Arg<sup>16</sup>-genotype hadden geen significant hogere kans op OCS-gebruik of een (astmagerelateerd) bezoek aan de spoedeisende hulp in het voorgaande jaar dan kinderen die homozygoot waren voor Gly<sup>16</sup>. In tegenstelling tot de kinderen die tevens LABA's gebruikten, was Arg<sup>16</sup> bij kinderen die enkel ICS'en gebruikten wel geassocieerd met een verhoogde kans op ongecontroleerd astma (OR Arg<sup>16</sup>-homozygoten versus Gly<sup>16</sup>-homozygoten: 2,15; BI95 1,05-4,42; P = 0,04). Van de Arg/Arg-kinderen (n = 77) waren er 18 kinderen met ongecontroleerd astma, in de Gly/Arg-groep (n = 232) 38 kinderen en in de Gly/Gly-groep (n = 150) 19 kinderen. In een sensitiviteitsanalyse waarbij

een afkapwaarde van ACQ 0,75 werd gehanteerd, werd deze associatie echter niet gevonden.

#### Nederlandse versus niet-Nederlandse afkomst

Een sensitiviteitsanalyse waarbij alleen kinderen werden meegenomen van wie minimaal één van de ouders Nederlands was, leidde niet tot andere uitkomsten.

#### Beschouwing

Deze studie levert aanvullend bewijs dat het *ADRB2* Arg<sup>16</sup>-genotype geassocieerd is met een verhoogde kans op ernstige exacerbaties bij kinderen die behandeld worden met LABA's. Deze verhoogde kans beperkte zich tot kinderen die homozygoot waren voor Arg<sup>16</sup> en behandeld werden met LABA's. Het effect werd niet waargenomen bij de kinderen die enkel ICS'en gebruikten als onderhoudsmedicatie. Dit suggereert dat LABA's minder effectief zijn bij kinderen die homozygoot zijn voor het genotype *ADRB2* Arg<sup>16</sup>.

Slechts enkele studies hebben het effect van het Arg<sup>16</sup>-genotype op de kans op exacerbaties bij astmatische kinderen onderzocht (tabel 4). Vanwege de heterogeniteit van de gepubliceerde gegevens of de afwezigheid van OR's, was het niet mogelijk een meta-analyse uit te voeren. Basu e.a. [4] en Palmer e.a. [5] hebben eerder aangetoond dat het *ADRB2* Arg<sup>16</sup>-genotype geassocieerd is met een verhoogde kans op exacerbaties bij Schotse kinderen die dagelijks SABA's of LABA's gebruiken. Een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek van Lipworth e.a. [3] heeft aangetoond dat kinderen die homozygoot zijn voor *ADRB2* Arg<sup>16</sup> beter reageren op LTRA's dan op LABA's, als additionele therapie bij ICS'en, wanneer er naar de uitkomstmaten astmacontrole, kwaliteit van leven, schoolverzuim en exacerbaties wordt gekeken [3].

Een recentelijk gepubliceerde studie met Argentijnse kinderen met ernstig astma die behandeld werden met ICS'en en LABA's, laat echter geen verschil zien tussen de frequentie van exacerbaties wanneer de kinderen gestratificeerd worden naar *ADRB2* Arg<sup>16</sup>-genotype [15]. De Argentijnse studiepopulatie (n = 96) bestond enkel uit ernstig astmatische kinderen, wat de resultaten beïnvloed kan hebben.

Daarnaast kunnen ook verschillen in etnische achtergrond een verklaring vormen voor de discrepantie in uitkomsten tussen de studies. Een prospectieve studie van Turner e.a. in de algemene populatie vond dat kinderen die homozygoot zijn voor Gly<sup>16</sup> (het meest voorkomende genotype) een verhoogde kans hadden op astmagerelateerde

**Tabel 4** Studies waarin de invloed van het Arg<sup>16</sup>-genotype op exacerbaties bij astmatische kinderen wordt beschreven

Studie	Studieopzet	Studiepopulatie	Resultaten
Huidige studie	observationeel; PACMAN-cohortonderzoek	468 kinderen (4-12 jaar) die ICS'en gebruiken en 129 kinderen die ICS'en gecombineerd met LABA's gebruiken	Arg <sup>16</sup> -homozygoten die ICS'en en LABA's gebruiken hebben een verhoogde kans op exacerbaties in vergelijking met Gly <sup>16</sup> -homozygoten (OR 12,13; BI95: 2,18-67,60)
Giubergia e.a. 2013 [15]	prospectief klinisch cohort	97 kinderen met ernstig astma die ICS'en en LABA's gebruiken op regelmatige basis	geen verschil in het totaal aantal astma-exacerbaties tussen de verschillende Arg <sup>16</sup> -genotypen
Lipworth e.a. 2013 [3]	gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek; kinderen zijn geselecteerd uit de BREATHE-studie	62 astmatische kinderen homozygoot voor Arg <sup>16</sup> ; kinderen werden gerandomiseerd naar behandeling met ICS'en + LTRA's of ICS'en + LABA's	kinderen behandeld met LTRA's + ICS'en hadden een lagere exacerbatiescore dan kinderen behandeld met LABA's + ICS'en (verschil in score: -0,39; BI95 -0,15-0,64)
Basu e.a., 2009 [4] Palmer e.a., 2006 [5]	observationeel; BREATHE-studie	1182 jonge astmatische patiënten (3-22 jaar), van wie er 401 dagelijks $\beta_2$ -agonisten gebruikten	patiënten die dagelijks LABA's of SABA's gebruikten en drager waren van de Arg <sup>16</sup> -variant hadden een verhoogde kans op exacerbaties (OR Arg <sup>16</sup> -homozygoten versus Gly <sup>16</sup> -homozygoten: 2,70; BI95 1,46-4,99)
Turner e.a., 2004 [16]	prospectief geboortecohort	253 kinderen; 27 kinderen hebben astma op 11-jarige leeftijd en een genotypering van <i>ADRB2</i> Arg <sup>16</sup> ; gegevens over geneesmiddelengebruik ontbreken; LABA-gebruik was laag*	kinderen homozygoot voor Gly <sup>16</sup> hebben een verhoogde kans op hospitalisatie wegens astma in vergelijking met de andere Arg <sup>16</sup> -genotypen (OR Gly <sup>16</sup> -homozygoten versus andere genotypen: 3,2; BI95 1,0-9,9; OR Arg <sup>16</sup> -homozygoten versus Gly <sup>16</sup> -homozygoten: 0,2; BI95 0,02-1,42)*

\* Persoonlijke mededeling van de auteurs.

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; ICS: inhalatiecorticosteroïde; LABA: langwerkende  $\beta_2$ -agonist; LTRA: leukotrienreceptorantagonist; OR: *odds ratio*; SABA: kortwerkende  $\beta_2$ -agonist.

ziekenhuisopnames in vergelijking met de andere varianten (Arg<sup>16</sup>-homozygoten en Arg<sup>16</sup>/Gly<sup>16</sup>-carriers). Deze studie bevatte echter slechts 27 kinderen met astma (op 11-jarige leeftijd) en het gebruik van LABA's en SABA's was niet meegenomen in de analyse [16].

Het Arg<sup>16</sup>-genotype lijkt vooral bij Noord-Europese kinderen geassocieerd te zijn met een verhoogde kans op exacerbaties als er sprake is van regelmatig gebruik van  $\beta_2$ -agonisten. Klinische studies die voornamelijk volwassenen bestudeerden, konden geen effect van het *ADRB2* Arg<sup>16</sup>-genotype op de respons op LABA's aantonen [8, 9]. Het effect van *ADRB2* op de behandelrespons bij LABA's lijkt voornamelijk een rol te spelen bij kinderastma. In onze studie onderzochten we het gebruik van LABA's in combinatie met ICS-gebruik. Het negatieve effect van het Arg<sup>16</sup>-allel op de LABA-respons werd dus waargenomen ondanks ICS-behandeling. Dit is echter hetzelfde als in andere studies [3, 6, 8, 10, 11]. Bij kinderen kan het genetische effect sterker zijn dan bij volwassenen omdat de ziekte nog minder beïnvloed is door chronisch medicatiegebruik, *remodeling* van de luchtwegen en langdurige luchtwegontsteking. Daarnaast kan het genetische profiel van kinderastma anders zijn dan van astma dat bij volwassenen persisteert [17].

De studies bij volwassenen die geen effect konden aantonen van Arg<sup>16</sup> hanteerden longfunctie als belangrijkste uitkomst. Wu e.a. [18] hebben aangetoond dat klinische voorspelers van exacerbaties niet gelijk zijn aan de klinische voorspelers van ongecontroleerd astma. Dit suggereert dat astma dat persisteert middels frequente exacerbaties een ander fenotype is dan astma dat persisteert door frequente astmaklachten. In onze huidige studie zagen we ook dat Arg<sup>16</sup> geassocieerd was met ernstige exacerbaties bij kinderen die werden behandeld met LABA's, maar niet met ongecontroleerd astma.

Opmerkelijk genoeg vonden we bij kinderen die alleen ICS'en gebruikten als onderhoudsmedicatie wel een associatie tussen het Arg<sup>16</sup>-genotype en slechte astmacontrole (ACQ  $\geq$  1,50). Dit zou verklaard kunnen worden door een verminderde werkzaamheid van SABA's in deze groep. Deze medicatie wordt samen met ICS'en voorgeschreven [2, 7, 19]. Kinderen die enkel ICS'en als onderhoudsmedicatie rapporteerden, verklaarden vaker een SABA te gebruiken in het voorgaande jaar dan kinderen die zowel ICS'en als LABA's gebruikten. Een slechte respons op SABA's zou kunnen leiden tot een slechtere astmacontrole. Deze hypothese kon echter niet verder getoetst worden door het ontbreken van gedetailleerde gegevens over de frequentie van het SABA-gebruik.



### Zwakten en sterkten

Deze studie heeft enkele beperkingen. Hoewel het cohort bestaat uit een grote populatie van kinderen die astmamedicatie gebruiken, was het gebruik van LABA's en LTRA's beperkt, evenals het aantal kinderen met een homozygoot Arg<sup>16</sup>-genotype. Daarnaast was de incidentie van ernstige exacerbaties relatief laag in onze populatie. Dit komt waarschijnlijk doordat de kinderen geworven zijn via openbare apotheken en een dwarsdoorsnede van de astmapopulatie vertegenwoordigen. Ondanks deze beperkingen hadden we genoeg statistische *power* om significante associaties te vinden. Toch dienen deze bevindingen met enige terughoudendheid geïnterpreteerd te worden vanwege *multiple testing*. Er is geen Bonferroni-correctie uitgevoerd omdat deze als te conservatief werd beschouwd. We toetsten maar één eerder geïdentificeerde SNP en geïnterpreteerde uitkomsten. We kunnen niet uitsluiten dat de gevonden associatie beïnvloed is door kansen op grond van andere *ADRB2*-SNP's. Aangezien onze resultaten in overeenstemming zijn met de resultaten van Lipworth e.a. [3] en Basu e.a. [4] veronderstellen we dat er geen sprake is van een vals-negatieve associatie.

### Conclusie en toekomstperspectief

Concluderend laten onze onderzoeksresultaten zien dat kinderen die homozygoot zijn voor het *ADRB2* Arg<sup>16</sup>-genotype en die LABA's en ICS'en gebruiken, een verhoogde kans hebben op ernstige astma-exacerbaties.

Onze studie versterkt de hypothese dat kinderen die homozygoot zijn voor *ADRB2* Arg<sup>16</sup> baat kunnen hebben bij een behandeling op maat. Deze kinderen hebben waarschijnlijk meer profijt van behandeling met niet-adrenerge bronchusverwijders of LTRA's dan van behandeling met LABA's als additionele medicatie bij ICS'en. Een goed opgezette prospectieve klinische studie is echter noodzakelijk om de klinische waarde van het genotyperen van Arg<sup>16</sup> bij astmatische kinderen vast te stellen.

Wij willen graag onze dank uitspreken aan alle PACMAN-kinderen voor deelname aan deze studie. Tevens willen we UPPER bedanken voor hun ondersteuning.

Het PACMAN-onderzoek is gefinancierd door een strategische alliantie van UIPS en GSK.

### Literatuur

- 1 Braman SS. The global burden of asthma. *Chest*. 2006 Jul;130(1 Suppl):4S-12S.
- 2 Pascual RM, Bleecker ER. Pharmacogenetics of asthma. *Curr Opin Pharmacol*. 2010 Jun;10(3):226-35.
- 3 Lipworth BJ, Basu K, Donald HP, et al. Tailored second-line therapy in asthmatic children with the Arg(16) genotype. *Clin Sci (Lond)*. 2013 Apr;124(8):521-8.
- 4 Basu K, Palmer CN, Tavendale R, Lipworth BJ, Mukhopadhyay S. Adrenergic beta(2)-receptor genotype predisposes to exacerbations in steroid-treated asthmatic patients taking frequent albuterol or salmeterol. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Dec;124(6):1188-94.e3.
- 5 Palmer CN, Lipworth BJ, Lee S, Ismail T, Macgregor DF, Mukhopadhyay S. Arginine-16 beta2 adrenoceptor genotype predisposes to exacerbations in young asthmatics taking regular salmeterol. *Thorax*. 2006 Nov;61(11):940-4.
- 6 Wechsler ME, Lehman E, Lazarus SC, et al. beta-Adrenergic receptor polymorphisms and response to salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Mar 1;173(5):519-26.
- 7 Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP, Yandava CN, Hancox RJ, Town GI. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta(2) adrenoceptor polymorphism. *Thorax*. 2000 Sep;55(9):762-7.
- 8 Wechsler ME, Kunselman SJ, Chinchilli VM, et al. Effect of beta2-adrenergic receptor polymorphism on response to longacting beta2 agonist in asthma (LARGE trial): a genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009 Nov 21;374(9703):1754-64.
- 9 Bleecker ER, Nelson HS, Kraft M, et al. Beta2-receptor polymorphisms in patients receiving salmeterol with or without fluticasone propionate. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Apr 1;181(7):676-87.
- 10 Bleecker ER, Postma DS, Lawrance RM, Meyers DA, Ambrose HJ, Goldman M. Effect of *ADRB2* polymorphisms on response to longacting beta2-agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomised studies. *Lancet*. 2007 Dec 22;370(9605):2118-25.
- 11 Bleecker ER, Yancey SW, Baitinger LA, et al. Salmeterol response is not affected by beta2-adrenergic receptor genotype in subjects with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Oct;118(4):809-16.
- 12 Koster ES, Raaijmakers JA, Koppelman GH, et al. Pharmacogenetics of anti-inflammatory treatment in children with asthma: rationale and design of the PACMAN cohort. *Pharmacogenomics*. 2009 Aug;10(8):1351-61.
- 13 Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, Ståhl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med*. 2005 May;99(5):553-8.
- 14 Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED; GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*. 2006 Apr;100(4):616-21.
- 15 Giubergia V, Gravina L, Castañes C, Chertkoff L. Influence of b(2)-adrenergic receptor polymorphisms on asthma exacerbation in children with severe asthma regularly receiving salmeterol. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013 Mar;110(3):156-60.
- 16 Turner SW, Khoo SK, Laing IA, et al. beta2 adrenoceptor Arg16Gly polymorphism, airway responsiveness, lung function and asthma in infants and children. *Clin Exp Allergy*. 2004 Jul;34(7):1043-8.
- 17 Dijk FN, de Jongste JC, Postma DS, Koppelman GH. Genetics of onset of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013 Apr;13(2):193-202.
- 18 Wu AC, Tantisira K, Li L, et al. Predictors of symptoms are different from predictors of severe exacerbations from asthma in children. *Chest*. 2011 Jul;140(1):100-7.
- 19 Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet*. 2004 Oct 23-29;364(9444):1505-12.